·临床病例评析·

难治性胸腹腔积液——不典型恶性间皮瘤一例

林锦璇[1]，孙　钢[2]，陈闽江[3]，郭伏平[4]，谢秀丽[5]，马志强[6]，崔全才[7]，应红艳[8]，李晓青[2]

中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院 [1]内科 [2]消化内科 [3]呼吸科 [4]感染科 [5]检验科 [6]基本外科 [7]病理科 [8]肿瘤内科，北京 100730

通信作者：李晓青　电话：010-69155017，E-mail：lixiaoqing20060417@126.com

【摘要】本文报道1例累及胸膜和腹膜的不典型恶性间皮瘤（malignant mesothelioma，MM）。从临床表现、病理等方面介绍本例患者的不典型之处，并进行文献复习，以加强临床医师对MM不典型表现的认识。

【关键词】胸腔积液；腹腔积液；间皮瘤
【中图分类号】R576；R441.9　　【文献标志码】A　　【文章编号】1674-9081(2018)06-0000-05
DOI：10.3969/j.issn.1674-9081.2018.06.000

Refractory Pleural and Peritoneal Effusion——A Case of Atypical Malignant Mesothelioma

LINJin-xuan[1], SUN Gang[2], CHEN Min-jiang[3], GUO Fu-ping[4], XIE Xiu-li[5], MA Zhi-qiang[6], CUI Quan-cai[7], YING Hong-yan[8], LI Xiao-qing[2]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Department of Gastroenterology, [3]Department of Respiration, [4]Department of Infectious Diseases, [5]Department of Laboraroty, [6]Department of General Surgery, [7]Department of Pathology, [8]Department of Oncology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Xiao-qing　Tel: 010-69155017, E-mail: lixiaoqing20060417@126.com

【Abstract】 A case of atypical malignant mesothelioma involving both pleura and peritoneum was reported. The aim of this article was to strengthen clinicians' understanding ofthe atypical performance of malignant mesothelioma by illustrating the characteristics of its clinical and pathological manifestations and by reviewing related literature.

【Key words】 pleural effusion, peritoneal effusion, malignant mesothelioma

Med J PUMCH, 2018,9(6):0-00

患者女性，41岁，因“间断胸闷18个月，腹胀5个月”于2017年3月31日收入北京协和医院消化内科。

第一阶段（2015年9月至2016年8月），患者间断出现胸闷，无咳嗽、咳痰、咯血，无低热、乏力、盗汗，胸部CT示右侧胸腔积液（图1）。胸水常规检查：黄色清亮，黏蛋白定性试验弱阳性，细胞总数 9140×10^6/L，有核细胞 1140×10^6/L，中性核细胞4%，淋巴细胞96%；胸水生化检查：葡萄糖6.59 mmol/L，总蛋白53.5 g/L，腺苷脱氨酶14.8 U/L，乳酸脱氢酶154 U/L；多次胸水查找肿瘤细胞（-）。结核菌素蛋白衍生物试验（++），血酶联免疫斑点法行结核感染T细胞检测，实验结果用每百万个外周血单个核细胞

基金项目：北京协和医学院教学质量工程项目（2017zlgc0110）



图 1 胸部 CT 示右侧胸腔积液（2015 年 9 月）

（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）中斑点形成细胞（spot-forming cell，SFC）的个数来描述，即 SFC/10^6PBMC。结果示 A 10 SFC/10^6 PBMC，B 5 SFC/10^6 PBMC（0−6 SFC/10^6 PBMC），红细胞沉降率 61 mm/h，超敏 C-反应蛋白 47 mg/L。右侧胸腔镜+胸膜活检病理示纤维组织内见呈乳头状排列的间皮细胞、少许成团的可疑组织细胞样及浆细胞样细胞，免疫组化结果：P53 蛋白（−），上皮膜抗原（epithelial membrane antigen，EMA）（+），结蛋白（Desmin）（−），葡萄糖载体 1（glucose transporters-1，GLUT-1）（−），钙结合蛋白（calretinin，CR）（−），淋巴管内皮细胞蛋白质分子（D2-40）（−），甲状腺转录因子-1（Thyroid transcription factor，TTF-1）（−），Ki-67（2%+），细胞角蛋白（cytokeratin，CK）（−），CD34（−），ERG（−），白细胞共同抗原（leukocyte common antigen，LCA）（+），CD68（−），免疫表型不支持肿瘤。正电子发射断层显像/计算机体层成像（positron emission tomography/computed tomograghy，PET/CT）示回肠末端管壁增厚代谢活跃，最大标准摄取值 8.4，疑似结核，腹、盆腔多个淋巴结，部分伴钙化，代谢较活跃，疑似炎性淋巴结。结肠镜检查：进镜至回肠末段，未见异常。多次肿瘤标志物及自身免疫抗体谱均（−）。考虑结核不除外，自 2015 年 9 月予四联抗结核治疗（利福平 0.45 g×次/d、异烟肼 0.3 g×次/d 、乙胺丁醇 0.75 g×次/d、吡嗪酰胺 1.5 g×次/d ），每 2 个月复查胸部 CT 示右侧胸腔积液无变化。2016 年 6 月（四联抗结核 10 个月）患者自觉治疗效果不佳停药，并于 2016 年 6 月、8 月 2 次行右侧胸腔注射榄香烯封闭治疗，胸腔积液消失。

第二阶段（2016 年 11 月至 2017 年 3 月），胸腔封闭 3 个月后患者出现腹胀，超声检查/CT 提示大量腹腔积液，腹水化验结果基本同胸水，腹膜盲检病理示慢性炎症。病程中患者精神、食欲可，大小便如常，18 个月来体重下降 5 kg。

既往史：否认结核病史及接触史。个人史：2007~2015 年在新疆做废品回收（曾接触石棉板材）。

入院查体：全身浅表淋巴结未及肿大，双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音，心脏查体无殊。腹部平坦，腹围 75 cm，左下腹留置腹腔引流管，淡黄色清亮液体引出，全腹软，无压痛，未及包块，肝脾肋下未及，移动性浊音（+），双下肢无可凹性水肿。

该患者为中青年女性，病程较长，总体病程进展较缓慢。先后出现胸腔积液、腹腔积液，性质相似，均为渗出液。渗出性浆膜腔积液应考虑感染性疾病、免疫性疾病或恶性肿瘤。（1）感染性疾病，患者慢性病程，胸腹腔积液中有核细胞以单核/淋巴细胞为主，结核菌素蛋白衍生物试验（++），需考虑结核可能，但患者经四联规律抗结核治疗 10 个月胸腔积液减少不明显，故结核感染可能性不大；仍需筛查耐药结核菌或其他特殊病原菌感染，患者曾行胸腹腔积液常规培养均无阳性发现，鉴于特殊病原菌苛养条件或离体存活时间短等因素，可通过床旁接种、活体组织研磨液培养、特殊培养基培养、延长培养时间等方式提高培养阳性率，同时将患者既往外院胸腔镜下胸膜活检组织病理切片进行特殊染色以进一步病原学检查。（2）系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病亦可导致渗出性多浆膜腔积液，好发于中青年女性，该患者属好发人群，但其病程中除胸腹腔积液外，无其他系统受累表现，且免疫相关抗体（−），故考虑可能性不大。（3）肿瘤性病变，包括原发于胸腹膜的肿瘤及转移性肿瘤，患者多次胸腹水查找肿瘤细胞及胸腹膜活检未见肿瘤，但仍不能排除，必要时需重复留细胞学检查及腹腔镜活检。（4）此外，考虑该患者长期从事废品回收工作，回收物中不乏含有铅、汞等重金属的废旧电池，需排查是否为慢性中毒所致，但铅、汞等重金属中毒的急、慢性表现多以肾功能、神经系统、血液系统受累为主，尚未见以浆膜腔积液为表现，故考虑可能性亦不大，可行血尿毒物检测予以筛查。

入院后进一步检查血常规：白细胞 5.16×10^9/L，血红蛋白 94 g/L，红细胞平均体积 69.2 fl，红细胞平均血红蛋白量 20.8 pg，血小板 656×10^9/L。铁四项：血清铁 10.9 μg/dl，血清转铁蛋白 1.93 g/L，转铁蛋白饱和度 4.0%，血清总铁结合力 255 μg/dl，铁蛋白 79 ng/ml。肝肾功能：白蛋白 29 g/L，白球比 0.7，余均正常。超敏 C-反应蛋白 73.77 mg/L，红细胞沉降率 97 mm/h。便潜血（+）2 次→（−）1 次。腹水常规

检查：淡黄色微混，比重 1.033，细胞总数 8412×106/L，白细胞总数 2262×106/L，单核细胞 97%，多核细胞 3%，黏蛋白定性试验、乳糜试验（+）；腹水生化：总蛋白 48 g/L，白蛋白 21 g/L，腺苷脱氨酶 9.9 U/L，乳酸脱氢酶 200 U/L，胆固醇 1.66 mmol/L，甘油三酯 0.13 mmol/L，葡萄糖、氯均正常。外周血及腹水结核感染 T 细胞检测、腹水荧光定量 PCR 法检测 TB-DNA、腹水涂片找抗酸杆菌、腹水结核杆菌培养均（-）。检验科床旁接种腹水病原学（需氧菌及厌氧菌培养、放线菌及奴卡菌培养、墨汁染色及抗酸染色）、外周血及大便标本寄生虫相关检查均（-）。抗核抗体谱（-）。血、尿毒物检测（-）。

患者腹腔积液检查细胞总数明显增高，且以单核细胞为主，血清腹水白蛋白梯度<11 g/L，腹水病原学检查均（-），暂不考虑感染性疾病。另外免疫系统相关抗体检查及血尿毒物检测均（-），临床表现亦不支持，基本除外自身免疫性疾病及慢性中毒。因此病因上需重新审视该患者肿瘤性疾病的可能性。回顾病史，患者既往曾接触石棉板材，外院胸膜活检提示乳头状排列的间皮细胞及少许成团的可疑组织细胞样及浆细胞样细胞，虽免疫组化不支持恶性肿瘤，但组织形态学上仍存在一定异型性，因此需完善肿瘤方面相关筛查，尤其是起源于胸膜、腹膜的 MM。

MM 是起源于胸膜、腹膜间皮的侵袭性恶性肿瘤，与接触石棉存在相关性，最晚可于接触石棉 40 年左右再发病，预后差，诊断后中位生存期为 8~14 个月[1]。根据受累部位不同可有不同临床表现，其中恶性胸膜间皮瘤是最常见类型，约占所有 MM 的 80%，其次是腹膜、心包膜及生殖系统[2]，同时出现胸膜和腹膜受累者罕见，仅有少数病例报道[3-5]。MM 通过细胞学检查或组织活检确诊。

进一步完善肿瘤方面筛查，血清肿瘤标志物：甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原 199、糖类抗原 724、糖类抗原 242、糖类抗原 125、糖类抗原 15-3、胃泌素前体释放肽、细胞角蛋白 19 血清片段 211、鳞状细胞癌抗原、神经元特异性烯醇化酶（-）。腹水肿瘤标志物：甲胎蛋白<0.605 μg/L，癌胚抗原<0.200 μg/L，糖类抗原 125 710.5 U/ml↑。胸部 CT 检查：右肺中叶胸膜下索条影，双下肺胸膜下片状磨玻璃影，双肺肺野均未见活动性及陈旧性结核病灶（图 2）。腹盆腔 CT 增强扫描：左肾前方软组织占位（28 mm×31.7 mm，可见动脉供血）、大网膜及肠系膜多发结节影（图 3）。胃镜及结肠镜检查均未见明显异常。

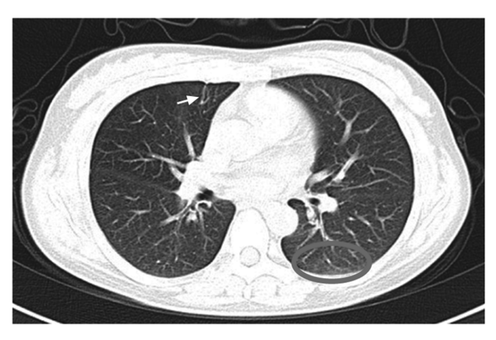


图 2 胸部 CT 示右肺中叶胸膜下索条影（箭头），双下肺胸膜下片状磨玻璃影（圆圈）

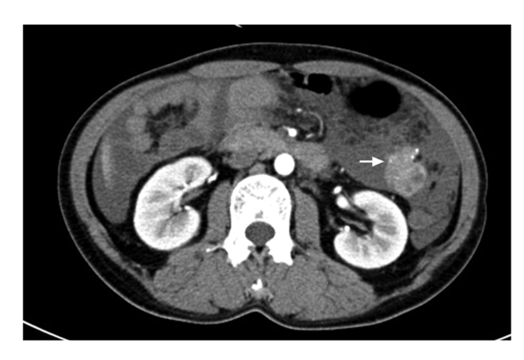
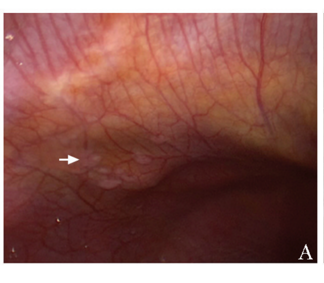


图 3 腹盆腔 CT 增强扫描示左肾前方软组织占位（箭头）

经放射科、基本外科、消化科、肿瘤科多科会诊，考虑患者目前腹腔积液性质不明，结合腹腔内占位性病变，不能除外恶性肿瘤，有指征行腹腔镜探查及活检明确病变性质。遂行腹腔镜探查术，术中见腹腔积液呈淡黄色稍浑浊，壁层腹膜、子宫表面弥漫分布白色粟粒状结节，左肾前方软组织占位于大网膜上，局部切除并送检病理（图 4、5）。切除大网膜及肿物病理：纤维组织及淋巴组织中有上皮样恶性肿瘤组织浸润，部分有乳头形成，免疫组化：广谱细胞角蛋白（AE1/AE3）（+），CR（-），B72.3（-），P53（-），CDX-2（-），上皮特异性抗原（Ber-EP4）（-），癌胚抗原（-），细胞角蛋白（CK）20（-），CK5/6（-），CK7（-），低分子质量细胞角蛋白（CAM）5.2（+），雌激素受体（-），波形蛋白（Vimentin）（-），Ki-67（index 10%），PAX-8（-），MC（+），孕激素受体（-），Wilm's 肿瘤基因（WT-1）（+）（图 6）。该病例免疫组化表达不典型，经病理科科室讨论，其病理结果倾向于 MM。

该患者最终诊断考虑 MM，但病例中不典型之处值得思考和借鉴，主要体现在临床表现和病理两方面。

临床表现方面：(1) 胸、腹膜均受累，二者同时



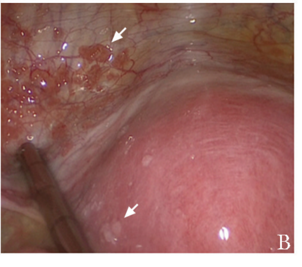


图 4 腹腔镜下所见
A. 壁层腹膜弥漫分布白色粟粒状结节（箭头）；B. 子宫表面弥漫分布白色粟粒状结节（箭头）

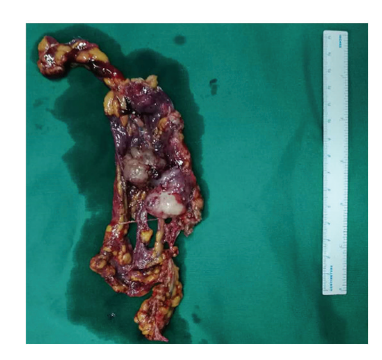


图 5 术中所切除病理组织

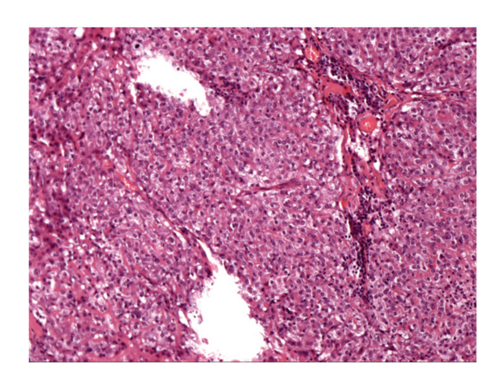


图 6 光镜病理结果（HE 染色，×40）

受累的 MM 极其少见，仅有少数个案报道[3-5]，因此对于同时累及胸、腹膜的 MM 的临床特点、病理类型相较于其他 MM 有无特殊之处，目前尚缺乏相关研究。根据患者既往石棉接触史，胸腔积液及腹腔积液性质相同等临床特点，考虑本例患者疾病初期胸腔积液不除外合并胸膜间皮瘤，虽其胸膜活检病理不支持 MM，但可能因活检组织偏小、未取到病变组织或疾病早期病理表现不典型等导致病理（-）。（2）本例患者胸腔积液与腹腔积液先后出现，且腹腔积液伴腹腔内多发恶性病变于右侧胸腔注射榄香烯后出现。临床上多应用榄香烯治疗恶性胸腔积液，其毒副作用少，目前报道最多的为局部疼痛，尚未见应用榄香烯继发第二肿瘤的报道[6]，因此本例患者右侧胸腔内注射榄香烯后出现腹腔内多发恶性病变考虑仅为时间上的巧合，并无因果关联。（3）胸、腹腔积液均为黄色/淡黄色、清亮/微混，与文献中报道的间皮瘤所致浆膜腔积液多呈血性渗出液不同[3-5]。（4）该患者病程较长，疾病进展缓慢，与间皮瘤高度侵袭性特点不相符。

病理方面：MM 的组织形态及免疫组化复杂多样。组织形态上，可分为上皮型、肉瘤型、混合型（亦称双相型）3 种，以上皮型最常见。免疫组化上，依不同的组织学类型（上皮样或肉瘤样）、肿瘤部位（胸膜或腹膜）以及鉴别诊断（腺癌、鳞癌或胸腺瘤等），所选用的免疫标记组合不同。一般 CR、细胞角蛋白 5/6、WT-1、膜黏蛋白（D2-40）是诊断 MM 重要的阳性免疫组化标志物，甲状腺转录因子-1、癌胚抗原、Ber-EP4、B72.3、CD15 是诊断恶性间皮瘤重要的阴性免疫组化标志物[7-8]。与良性间皮细胞增生鉴别尚需结合葡萄糖载体 1（GLUT-1）和胰岛素样生长因子Ⅱ信使 RNA 结合蛋白 3（IMP3）进行判断，MM 中有 67%GLUT-1（+）、73%IMP3（+），而在良性间皮细胞增生中上述两者多为（-）[8]。与胸腹膜转移性恶性肿瘤（主要是来源于肺、肾、乳腺、卵巢等的腺癌和鳞癌）鉴别尚需结合广谱癌标志物（Ber-EP4、癌胚抗原等）和器官相关性标志物加以鉴别，如肺腺癌多有甲状腺转录因子-1（+），鳞癌多有 p40、CR、细胞角蛋白 5/6（+）；肾细胞癌多配对盒子基因 8（PAX8）、PAX2（+），卵巢癌多 PAX2（+），胃肠道来源肿瘤多癌胚抗原、CDX2（+），乳腺癌多 ER、PR（+）等[8-9]。该患者病理方面的不典型之处主要表现在病理免疫组化上，间皮瘤常见阳性标志物 AE1/AE3、WT-1（+），但 CR、CK5/6、D2-40、Vimentin（-）。当然，鉴别诊断需综合临床特点、组织形态学特点、免疫组化共同判断。该患者病理组织形态表现为上皮型乳头状，免疫组化中其他器官相关性标志物均（-），结合胸、腹、盆腔 CT 增强扫描、胃肠镜检查及 PET/CT 检查结果无其他部位恶性肿瘤证据，不支持转移性恶性肿瘤，因此考虑其诊断倾向于 MM。

随诊治疗，该患者明确诊断后要求当地治疗，当地医院予培美曲塞联合顺铂方案化疗 4 疗程，同时于第 1、2 程化疗联合腹腔热灌注化疗（顺铂），2 程化疗后腹腔积液明显减少，一般情况好。因经济因素，未应用贝伐珠单抗。

针对 MM，目前手术治疗争议较多，一般只针对

早期且一般状况良好的患者；化疗是目前唯一有循证医学证据证实可改善患者生存的治疗方式[1]。一线化疗方案为培美曲塞联合顺铂[10-11]，但化疗最佳疗程数目前尚未达成共识[1]。另外，有研究报道，血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）在间皮瘤的发生发展中起到血管再生及促进肿瘤生长的作用[2]，因此抗 VEGF 单克隆抗体贝伐珠单抗治疗与单纯化疗相比，可延长总生存及无进展生存期[12]。而放疗，仅作为姑息性治疗或手术、化疗的辅助治疗手段[1]。故对本例患者，首选治疗方案为培美曲塞联合顺铂，若经济情况允许，可联合血管靶向治疗药物贝伐珠单抗。

通过该病例诊治经过，可总结以下经验：当浆膜腔积液临床表现及辅助检查均不典型、诊断有困难时，需时刻警惕间皮瘤可能。因 MM 临床表现异质性较大，疾病进展速度与肿瘤恶性程度等多个因素相关，部分患者可无肿瘤消耗症状且早期影像学表现无阳性提示，病程迁延。因此，对于诊断有困难的浆膜腔积液患者，积极行胸腔镜或腹腔镜检查相当重要，有时甚至需重复进行，以避免漏诊。间皮瘤的异质性和不典型性会给临床诊断造成很大困惑，应予以重视，提高警惕。

参 考 文 献

[1] Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment [J]. EurRespir Rev, 2016, 25: 472-486.

[2] Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma [J]. Carcinogenesis, 2013, 34: 1413-1419.

[3] 刘均平, 杨力, 郭新宁. 胸腹膜恶性间皮瘤一例 [J]. 中华消化杂志, 2000, 20: 260.

[4] 刘艳群, 王开绿, 郑晓凤, 等. 胸腹膜恶性间皮瘤 1 例并文献复习 [J]. 临床肺科杂志 2006, 11: 738.

[5] 李娜, 轩菡, 陈婷婷. 恶性胸膜间皮瘤伴腹膜广泛病变 1 例报告 [J]. 安徽医学 2014, 35: 707-708.

[6] Jiang X, Hidru TH, Zhang Z, et al. Evidence of elemene injection combined radiotherapy in lung cancer treatment among patients with brain metastases: A systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96: e6963.

[7] Henderson DW, Reid G, Kao SC, et al. Challenges and controversies in the diagnosis of mesothelioma: Part 1. Cytology-only diagnosis, biopsies, immunohistochemistry, discrimination between mesothelioma and reactive mesothelial hyperplasia, and biomarkers [J]. J ClinPathol, 2013, 66: 847-853.

[8] Arif Q, Husain AN. Malignant Mesothelioma Diagnosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139: 978-980.

[9] 刘标, 周晓军. 恶性间皮瘤的病理诊断 [J]. 诊断病理学杂志, 2014, 21: 1-3.

[10] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase Ⅲ study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. J ClinOncol, 2003, 21: 2636-2644.

[11] Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase Ⅲ study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada [J]. J ClinOncol, 2005, 23: 6881-6889.

[12] Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2016, 387: 1405-1414.

（收稿日期：2018-00-00）